

## ХАРАКТЕР СОКРАТИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА КОЛЬЦА АОРТЫ В ТЕЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

*Беляева Л.Е., Цвирко И.А., Шебеко В.И., Солодков А.П.  
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»*

**Введение.** Известно, что снижение тонуса кровеносных сосудов является важнейшим патогенетическим механизмом септического шока [2]. Характер нарушения сосудистого тонуса при экспериментальном септическом шоке изучался главным образом при введении эндотоксина. В то же время, особенности нарушений сосудистого тонуса при моделировании септического шока посредством перевязывания и пунктирования слепой кишки (CLP-модель) не изучены.

**Цель исследования** – изучить характер сократительного ответа кольца аорты в течение ранней и поздней фаз септического шока, воспроизведенного с помощью CLP-модели.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты выполнены на 68 крысах-самках линии Вистар, распределенных по группам: (1) – «контроль»; (2) – «шок 8 часов»; (3) – «шок 24 часа». Септический шок моделировали пунктированием слепой кишки, как это было описано ранее [1]. По истечении времени наблюдения (8 или 24 часов) крыс вновь наркотизировали, вскрывали грудную клетку и быстро извлекали сердце. Полученный препарат кольца аорты помещали в термостатируемую камеру, заполненную раствором Кребса-Хензелята. После 60-минутного периода «стабилизации» изучали сократительную функцию препарата кольца аорты. Напряжение, развиваемое им, регистрировали с помощью датчика механоэлектрического преобразователя 6MX1С и записывали самописцем EZ-2. Для стандартизации условий перед началом каждого эксперимента в перфузионную камеру добавляли 68 мМ хлористого калия и регистрировали сократительный ответ препарата кольца аорты. Затем в перфузионный раствор добавляли простагландин  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ,  $10^{-6}$  М). Степень эндотелийзависимого расслабления препарата кольца аорты оценивали после добавления в перфузионный раствор ацетилхолина в возрастающих концентрациях ( $10^{-9}$  –  $10^{-5}$  М) и выражали в процентах уменьшения напряжения кольца аорты, предсокращенного  $PGF_{2\alpha}$ . В нескольких сериях экспериментов исследовали ответ кольца аорты на  $PGF_{2\alpha}$  и степень эндотелийзависимого расслабления препарата кольца аорты: (1) – в условиях интактной NO-синтазы и циклооксигеназы (ЦОГ); (2) – при добавлении в перфузионный раствор тирона (5 мМ); (3) – при ингибировании NO-синтазы с помощью L-NAME (60 мкМ/л); (4) – при совместном использовании L-NAME и индометацина ( $10^{-5}$  М); (5) – при совместном использовании L-NAME, индометацина и тирона. Цифровой материал обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Среднее артериальное давление у крыс при использовании CLP-модели шока снижалось до  $66,2 \pm 2,7$  мм рт. ст. в группе «шок

24 часа» и до  $83,4 \pm 6,9$  мм рт. ст. у крыс группы «шок 8 часов» против  $112 \pm 8,4$  мм рт. ст. в контроле. Отметим, что в течение ранней фазы экспериментального септического шока крысы не погибали, в то время как к моменту начала его поздней фазы выживало только 76% крыс.

Исходное напряжение, развиваемое препаратом кольца аорты, в ответ на KCl, спустя 8 часов после пунктирования слепой кишки практически не отличалось от контрольного ( $3,41 \pm 0,57$  мН против  $3,54 \pm 0,02$  мН в контроле). В то же время, в течение поздней фазы септического шока этот показатель был достоверно снижен ( $2,71 \pm 0,37$  мН). Напряжение препарата кольца аорты в ответ на ПГФ<sub>2α</sub> в группе «шок 24 часа» составляло  $1,73 \pm 0,04$  мН, тогда как в контроле –  $3,64 \pm 0,4$  мН. Это свидетельствует о снижении выраженности сократительного ответа препарата кольца аорты на KCl и ПГФ<sub>2α</sub> в течение поздней фазы септического шока.

Уменьшение воздействия супероксид-аниона ( $O_2^-$ ) на препарат кольца аорты в условиях применения тирона приводило к тому, что выраженность сократительного ответа кольца аорты на ПГФ<sub>2α</sub> снижалась как в контроле, так и в опыте. При этом более значимое снижение напряжения препарата кольца аорты регистрировали в группе «шок 24 часа»:  $0,40 \pm 0,04$  мН против  $2,53 \pm 0,82$  мН в контроле и  $1,62 \pm 0,49$  мН в группе «шок 8 часов». Эти результаты свидетельствуют о важности роли супероксид-аниона в поддержании базального тонуса сосудов сердца в физиологических условиях и при увеличении продукции  $O_2^-$  в клетках кровеносных сосудов в течение поздней фазы септического шока.

Выраженность сократительного ответа препарата кольца аорты на ПГФ<sub>2α</sub> в условиях ингибирования NO-синтазы как с использованием индометацина, так и без него, была одинаковой. Во-первых, это указывает на незначительный вклад медиаторов арахидоновой кислоты, образующихся с участием циклооксигеназы, в механизмы нарушения тонуса сосудов сердца при экспериментальном септическом шоке. Во-вторых, увеличение напряжения, развиваемого препаратом кольца аорты, при использовании L-NAME в контроле до  $6,19 \pm 0,52$  мН, свидетельствует о высоком уровне базальной продукции оксида азота в аорте в физиологических условиях. В-третьих, существенно меньший прирост напряжения, развиваемого препаратом кольца аорты в группе «шок 24 часа» в ответ на ПГФ<sub>2α</sub> при введении L-NAME ( $3,42 \pm 0,59$  мН), может указывать не только на повышение продукции NO в аорте в этих условиях, что косвенно подтверждают ранее полученные нами результаты [1], но и на возможность повреждения гладкомышечных клеток аорты вследствие окислительного и нитрозилирующего стресса. В-четвертых, тот факт, что напряжение препарата кольца аорты в ответ на ПГФ<sub>2α</sub> при введении L-NAME в группе «шок 8 часов» не отличалось от контрольного, свидетельствует о том, что гладкомышечные клетки аорты повреждаются только в поздней фазе экспериментального септического шока.

Совместное использование тирона, L-NAME и индометацина приводило к приросту напряжения, развиваемого препаратом кольца аорты во всех группах, по сравнению с результатами, полученными в условиях интактных NO-синтазы и ЦОГ. При этом напряжение кольца аорты в ответ на ПГФ<sub>2α</sub> было меньшим как через 8 часов, так и через 24 часа после моделирования септического шока и составляло  $3,07 \pm 0,13$  мН и  $1,74 \pm 0,32$  мН, соответственно, против  $5,62 \pm 0,53$  мН в

контроле. Степень эндотелийзависимого расслабления препарата кольца аорты в ответ на введение ацетилхолина при экспериментальном септическом шоке возрастала, по сравнению с контролем, в большей степени в поздней его фазе.

#### **Выводы.**

1. Выраженность нарушений тонуса аорты значительно выше в поздней фазе септического шока.

2. Важнейшими механизмами таких нарушений могут быть окислительный и нитрозилирующий стресс, вызывающие снижение сократительной активности гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

#### **Литература:**

1. Беляева, Л.Е. Сравнительная характеристика нарушений эндотелийзависимой регуляции тонуса сосудов сердца при экспериментальном геморрагическом и септическом шоке / Л.Е. Беляева [и др.]. // Дисфункция эндотелия: экспер. и клин. иссл-я. Тр. V междунар. научно-практ. конфер – Витебск, 2008. – С. 54-57.
2. Flierl, M.A. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis / M.A. Flierl, [et al.] // Mol. Med. – 2008. – Vol. 14. – P. 327-336.